

A7



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 202 673
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 86106912.8

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 F 17/00**
A 61 K 31/28

(22) Anmeldetag: 21.05.86

(30) Priorität: 22.05.85 DE 3518447

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.11.86 Patentblatt 86/48

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: Köpf-Maier, Petra, Prof. Dr.
Bundesring 33
D-1000 Berlin 42(DE)

(71) Anmelder: Köpf, Hartmut, Prof. Dr.
Bundesring 33
D-1000 Berlin 42(DE)

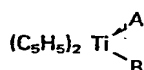
(72) Erfinder: Köpf-Maier, Petra, Prof. Dr.
Bundesring 33
D-1000 Berlin 42(DE)

(72) Erfinder: Köpf, Hartmut, Prof. Dr.
Bundesring 33
D-1000 Berlin 42(DE)

(74) Vertreter: Barz, Peter, Dr. et al,
Patentanwälte Dipl.-Ing. G. Dannenberg Dr. P. Weinhold,
Dr. D. Gudel Dipl.-Ing. S. Schubert, Dr. P. Barz
Siegfriedstrasse 8
D-8000 München 40(DE)

(54) Cytostatisch wirksame Titanocen-Komplexe.

(57) Titanocen-Komplexe der allgemeinen Formel I



(II)

in der A die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,

wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, R Wasserstoff oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist und Y ein Halogenid ist, oder die Gruppe $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ bedeutet, wobei R' die Gruppe $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, CHCl_2 , $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ist und n den Wert 0, 1, 2, 3 oder 4 hat, und B ein Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist; sind cytotostatisch wirksam und eignen sich daher zur Krebsbekämpfung, insbesondere zur Behandlung von soliden Tumoren.

EP 0 202 673 A2

1 Cytostatisch wirksame Titanocen-Komplexe

Die Erfindung betrifft Titanocen-Komplexe, die chemotherapeutisch wirksam sind und insbesondere cytostatische Eigenschaften aufweisen.

Cytostatisch wirksame Metallocen-Komplexe und diese Komplexe enthaltende Arzneipräparate wurden von den Erfindern in der DE-PS 29 23 334 beschrieben. Bei weiteren Untersuchungen wurden nun Titanocen-Komplexe gefunden, die einen höheren therapeutischen Index (Quotient aus Toxizität und Aktivität) aufweisen und damit sicherer in der therapeutischen Anwendung sind.

15 Die Titanocen-Komplexe haben die allgemeine Formel I



20

in der A die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,

wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,

R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und

25 Y ein Halogenid ist, oder die Gruppe $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ bedeutet, wobei R' die Gruppe $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ist und n den Wert 0, 1, 2, 3 oder 4 hat, und B ein Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist.

30

X ist ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, vorzugsweise ein Schwefelatom. Der Substituent $-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ kann in der o-, m-

oder p-Stellung des Phenylringes stehen. R ist ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe, wie z.B. Methyl, Ethyl,

35 n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl oder Isobutyl. Y ist z.B. ein Fluorid-, Chlorid-, Bromid- oder Jodid-Anion. B kann eines dieser Halogenid-Anionen sein oder die vorstehend genannte Bedeutung für den Rest A haben.

1 Repräsentative Beispiele für Titanocen-Komplexe der allgemeinen Formel I sind:

- (1) Bis(p-aminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-dihydrochlorid
- 5 (2) p-Aminothiophenolato-chloro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-hydrochlorid
- (3) Bis(hydrogenmaleinato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
- (4) Bis(trichloracetato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
- 10 (5) Bis-(p-methylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-dihydrojodid
- (6) Bis(p-ethylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-dihydrojodid
- (7) Bis(m-diethylaminophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-titan(IV)-dihydrobromid
- 15 (8) o-Isopropylaminothiophenolato-jodo-bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)-hydrojodid
- (9) Trifluoracetato-fluoro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
- (10) Hydrogensuccinato-bromo-bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)

20 Diese Titanocen-Komplexe sind zum Teil bekannt und können nach Literaturvorschriften hergestellt werden.

Titanocen-Komplexe der allgemeinen Formel I, bei denen A

25 die Gruppe $-X-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet, wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und Y ein Halogenid ist, und B ein Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist, sind neue Verbindungen.

30 Diese neuen Titanocen-Komplexe können dadurch hergestellt werden, daß man ein Titanocen-dihalogenid der allgemeinen Formel II



35

in der Y die vorstehende Bedeutung hat,

- 1 (a) mit einer Aminophenol- oder Aminothiophenol-Verbindung
der allgemeinen Formel III



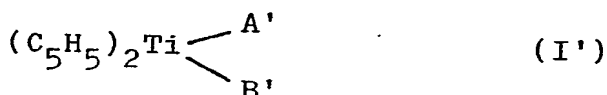
5

in der X und R die vorstehende Bedeutung haben, zu
einem Titanocen-Komplex der allgemeinen Formel I
umsetzt oder

- 10 (b) mit einem Lithium-aminophenolat oder -aminothiophenolat
der allgemeinen Formel IV



- 15 in der X und R die vorstehende Bedeutung haben, zu
einem Titanocen-Komplex der allgemeinen Formel I'



20

in der A' die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_2$ bedeutet und B' ein
Halogenid ist oder wie der Rest A' definiert ist, umsetzt

- und den erhaltenen Titanocen-Komplex der allgemeinen
Formel I' durch Umsetzen mit einer Halogenverbindung der
25 allgemeinen Formel V



- 30 in der R und Y die vorstehende Bedeutung haben, in
einen Titanocen-Komplex der allgemeinen Formel I
überführt.

Zur Herstellung von Titanocen-Komplexen der allgemeinen
Formel I, bei denen B ein Halogenid ist, wird ein Molverhält-
35 nis der Ausgangsverbindungen (II:III bei Verfahren (a);
II:IV und I':V bei Verfahren (b)) von etwa 1:1 angewandt.

- 1 Zur Herstellung von Titanocen-Komplexen der allgemeinen Formel I, bei denen B wie der Rest A definiert ist, wird ein Molverhältnis der Ausgangsverbindungen (II:III bei Verfahren (a); II:IV und I':V bei Verfahren (b)) von etwa
- 5 1:2 angewandt.

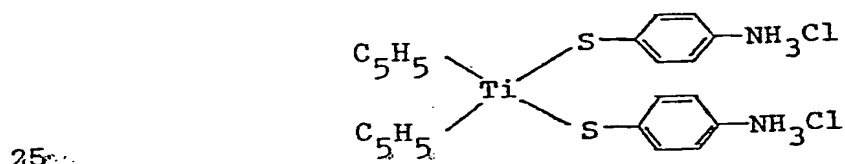
Die Reaktionen werden in geeigneten Lösungsmitteln durchgeführt, z.B. in Wasser oder organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Hexan oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Mischungen

10 davon. Im Verfahren (b) kann das Zwischenprodukt der Formel I' isoliert werden oder aber ohne Isolierung direkt weiter zu dem Titanocen-Komplex der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

- 15 Im folgenden ist die Herstellung von Titanocen-Komplexen näher erläutert.

B e i s p i e l 1

- 20 Herstellung von Bis(p-aminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)-dihydrochlorid (Verbindung 1)



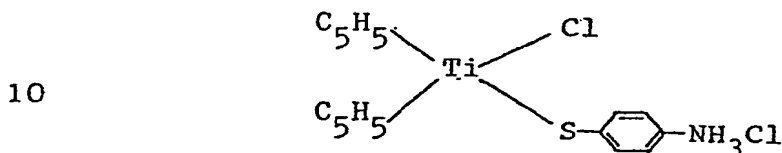
- Zu einer Suspension von 1,25 g (5 mmol) Titanocen-dichlorid in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff werden innerhalb 30 Minuten 1,25 g (10 mmol) p-Aminothiophenol in 40 ml Tetrachlorkohlenstoff getropft. Nach 60 h Rühren bei Raumtemperatur wird
- 30 die tiefrote Verbindung abgesaugt und mit reichlich Tetrachlorkohlenstoff ausgewaschen. Durch Trocknen im Vakuum erhält man 2,3 g (Ausbeute 91%) feinkristalline Verbindung 1, F. > 135°C Zersetzung.

| | | | | | | | |
|---|----------------------------|-------------|------|-------|------|-------|-------------|
| 1 | $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S_2Ti$ | (MG 499,38) | C | H | Cl | N | S |
| | | | ber. | 52,92 | 4,84 | 14,20 | 5,61 12,84% |
| | | | gef. | 52,77 | 4,85 | 14,56 | 5,55 23,68% |

5

B e i s p i e l 2

Herstellung von p-Aminothiophenolato-chloro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)-hydrochlorid (Verbindung 2)



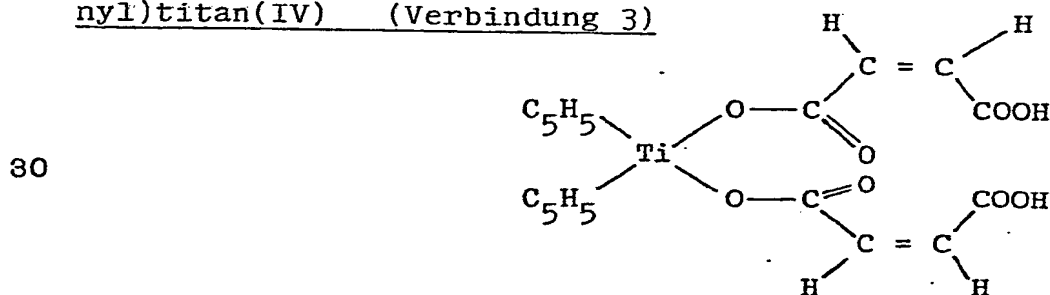
Zu einer Suspension von 2,5 g (10 mmol) Titanocen-dichlorid in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff werden innerhalb 1,5 h 1,25 g (10 mmol) p-Aminothiophenol in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff
 15 getropft. Nach 60 h Rühren bei Raumtemperatur wird die blaß-violette Verbindung abgesaugt und mit reichlich Tetrachlorkohlenstoff ausgewaschen. Durch Trocknen im Vakuum erhält man 3,4 g (Ausbeute 91%) der feinkristallinen Verbindung 2, F. > 115°C (Zersetzung).

20

| | | | | |
|------------------------|-------------|------|-------|------------|
| $C_{16}H_{17}Cl_2NSTi$ | (MG 374,19) | C | H | N |
| | | ber. | 51,36 | 4,58 3,74% |
| | | gef. | 50,97 | 4,52 3,68% |

B e i s p i e l 3

25 Herstellung von Bis(hydrogenmaleinato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV) (Verbindung 3)



Zu einer Lösung von 0,5 g (2 mmol) Titanocen-dichlorid in
 35 30 ml heißem Wasser werden 8 ml kaltgesättigte wäßrige Maleinsäurelösung gegeben. Beim Erkalten kristallisiert die Verbindung 3 in Form weinroter makroskopischer Kristalle. Durch Abpressen zwischen Filterpapier werden 0,58 g (Aus-

- 1 beute 71%) analysenreine Verbindung 3 erhalten, F. >200°C
(Zersetzung unter Braunfärbung)

| | | | |
|---|---------------------------------|------------|-------|
| | $C_{18}H_{16}O_8Ti$ (MG 408,22) | C | H |
| 5 | | ber. 52,96 | 3,95% |
| | | gef. 52,98 | 3,99% |

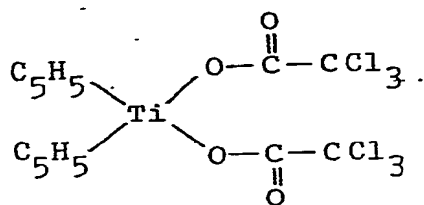
Literatur: K. Döppert, R. Sanchez-Delgado, H.-P. Klein und
U. Thewalt, J. Organomet. Chem., 1982, 233, 205

10

B e i s p i e l 4

Herstellung von Bis(trichloracetato)bis(η^5 -cyclopenta-
dienyl)titan(IV) (Verbindung 4)

15



20

- Zu einer Lösung von 0,5 g (2 mmol) Titanocen-dichlorid in
30 ml heißem Wasser werden 3,3 g (20 mmol) Trichloressig-
säure gegeben, wobei die orangefarbene Verbindung 4 sofort
25 ausfällt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Wasser
gewaschen. Durch Trocknen im Vakuum erhält man 0,88 g (Aus-
beute 88%) der Verbindung 4, F. 173 bis 174°C.

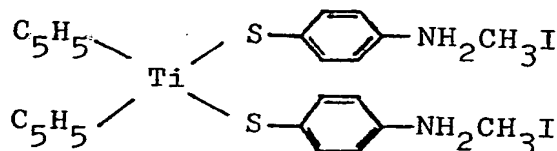
| | | | |
|----|-------------------------------------|------------|-------|
| | $C_{14}H_{10}Cl_6O_4Ti$ (MG 502,78) | C | H |
| 30 | | ber. 33,44 | 1,99% |
| | | gef. 33,70 | 2,00% |

Literatur: K. Döppert, Makromol. Chem., Rapid Commun., 1980,
1, 519

35

B e i s p i e l 5

Herstellung von Bis(p-methylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)-dihydrojodid (Verbindung 5)



2,51 g (20 mmol) p-Aminothiophenol werden in 75 ml Benzol gelöst und durch Zutropfen der äquimolaren Menge (12,5 ml; 20 mmol) einer n-Butyllithium-Lösung in Hexan ($c = 1,6 \text{ mol/l}$) in das Lithium-Salz $\text{LiSC}_6\text{H}_4\text{-p-NH}_2$ überführt und 1 h bei 25°C gerührt. Nach Zusatz von 2,50 g (10 mmol) $(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{TiCl}_2$ wird 12 h nachgerührt und anschließend die stöchiometrische Menge (1,25 ml; 20 mmol) CH_3I ($d = 2,28 \text{ g/ml}$) zugetropft. Nach weiteren 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der verbleibende Rückstand 8 h heiß mit 78 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Aus der Extraktionslösung wird nach Einengen im Vakuum auf 20 ml und Kühlung bei -20°C das ausgefallene Produkt durch Filtration isoliert und 24 h im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 4,83 g (68%) feinkristallines Produkt.

Farbe: schwarz (Feststoff), violett (in Lösung).

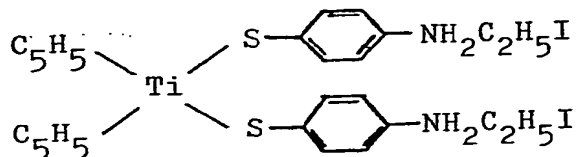
| Analyse | $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{N}_2\text{S}_2\text{Ti}$ | C | H | N |
|---------|---|-------|------|-------|
| ber. | | 40,58 | 3,97 | 3,94% |
| gef. | | 40,26 | 4,23 | 4,28% |

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; δ in ppm): 7,20–6,50m(8), 6,35s(10), 3,55s,br(4), 2,42s(6).

IR (KBr/ν in cm^{-1}): 3300m,br, 3090w, 3030w, 2930w, 1612sh, 1590s, 1490vs, 1430s, 1275s,br, 1175m, 1095m, 1015s, 820vs, 705m, 635m,br.

Beispiel 6

Herstellung von Bis(p-ethylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)-dihydrojodid (Verbindung 6)



Die Darstellung erfolgt analog zu der von Verbindung 5 in Beispiel 5 unter Verwendung von 1,62 ml (20 mmol) C_2H_5I ($d = 1,93 \text{ g/ml}$) anstelle von CH_3I .

Ausbeute 3,98 g (54%) feinkristallines Produkt.

Farbe: schwarz (Feststoff), violett (in Lösung).

| Analyse $C_{26}H_{32}I_2N_2S_2Ti$ | C | H | N |
|-----------------------------------|-------|------|-------|
| ber. | 42,29 | 4,38 | 3,80% |
| gef. | 42,13 | 4,38 | 3,75% |

1H -NMR ($CDCl_3$; δ in ppm): 6,77-6,40m(8), 6,24s(10), 3,52s,br(4), 2,69q(4), 1,14t(6).

IR (KBr/ ν in cm^{-1}): 3380m,br, 2810w, 1678m, 1618s, 1590s, 1485s, 1435m, 1275s,br, 1175m, 1015m, 820vs, 690m,br.

Die erfindungsgemäßen Titanocen-Komplexe zeigen cytostatische Wirkung und eignen sich insbesondere zur Behandlung von soliden Tumoren, z.B. Tumoren des Digestionstraktes, Lungen- und Mamma-Carcinoma.

Aktivität gegenüber Ehrlich-Aszites-Tumor

Weibliche CF_1 -Mäuse erhalten mittels intraperitonealer Injektion je etwa $6 \cdot 10^6$ Ehrlich-Aszites-Tumorzellen und 24 Stunden später eine einmalige intraperitoneale Substanzgabe (Dosisbereich 20 bis 500 mg/kg) in physiologischer Kochsalzlösung (0,4ml). Es werden jeweils 5 bis 10 Tiere pro Dosis getestet. Gegebenenfalls kann auf einen pH-

- 1 Wert von 4 bis 7 gepuffert werden, z.B. mit Natriumhydrogen-
carbonat oder Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, um eine
lokale Irritation am Injektionsort zu vermeiden. In jeder
Versuchsreihe wird eine Gruppe von unbehandelten Kontroll-
5 tieren, denen 0,4 ml physiologische Kochsalzlösung ohne
Substanzgabe intraperitoneal injiziert wurde, mitgeführt.

Die Beurteilung der Tumorentwicklung in den einzelnen Dosis-
bereichen erfolgt anhand von Gewichtsverlauf und Überlebens-
10 dauer. Bei jeder Substanz werden die dosisabhängige Anzahl
von Tumortodesfällen, Toxizitätstodesfällen und überleben-
den, geheilten Tieren sowie die zugehörige prozentuale
Zunahme der mittleren Überlebensdauer bestimmt.

- 15 Die bei der Testung der Verbindungen 1 bis 4 und von Ti-
tanocen-dichlorid als Vergleichssubstanz erzielten Ergeb-
nisse sind in der folgenden Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

20

| <u>Testverbindung</u> | <u>Optimale Heilungsrate</u> | <u>Therapeutischer Index (LD₅₀/ED₉₀)</u> |
|------------------------------------|----------------------------------|--|
| Verbindung 1 | 100% | 4,3 |
| Verbindung 2 | 100% | 4,4 |
| Verbindung 3 | 100% | 3,8 |
| Verbindung 4 | 100% | 5,5 |
| Titanocen-dichlorid (Vergleich) | 90 - 100% | 3,3 |

25

- 30 Die Testergebnisse sind graphisch in den Fig. 1 bis 5 dar-
gestellt. Aus ihnen ist ersichtlich, daß die erfindungs-
gemäß verwendeten Titanocen-Komplexe gegenüber Titanocen-
dichlorid einen höheren therapeutischen Index (entsprechend
einer größeren therapeutischen Breite) aufweisen. Sie sind
35 damit sicherer in der therapeutischen Anwendung. Zudem
zeigen die Verbindungen 1, 2 und 3 höhere Wasserlöslichkeit
als Titanocen-dichlorid, wodurch ihre Applikation und Dosie-
rung erleichtert wird.

1 Aktivität gegenüber aszitischem und solidem Sarkom 180

- Das verwendete Sarkom 180 wurde vom Deutschen Krebsforschungszentrum (Heidelberg, Deutschland) erhalten. Es wurde als
- 5 intraperitoneal wachsende Tumorlinie auf weiblichen NMRI-Mäusen propagiert, die unter Standardbedingungen (Altromin-Futter und Leitungswasser ad libitum, 12 h Hell-Dunkel-Rhythmus) gehalten wurden.
- 10 Die Antitumortestung erfolgte gegen Sarkom 180 sowohl in fluider aszitischer als auch in solider subkutan wachsender Form. Für die Testung gegenüber aszitischem oder solidem Sarkom 180 wurde der aszitische Tumor von Donormäusen geerntet, mit Kochsalzlösung 1:3 (V:V) verdünnt und entweder
- 15 in die Bauchhöhle oder subkutan in den Achselbereich von weiblichen NMRI-Mäusen injiziert. Jedes Tier erhielt etwa 10^7 Tumorzellen. Der Tag der Tumortransplantation wurde als Tag 0 des Experiments definiert.
- 20 Vor Verabfolgung der Testverbindungen wurden den angewandten Dosen entsprechende Proben in DMSO gelöst, mit dem 9fachen Volumen Kochsalzlösung aufgefüllt und den Mäusen in Volumina von 0,02 ml pro g Körpergewicht appliziert. Die verschiedenen Dosen wurden entweder als einzige Injektion am Tag
- 25 1 oder als 3fache Injektion an den Tagen 1, 3 und 5 verabfolgt. Einzelheiten über die Dosen und die Tierverteilung sind in den Tabellen 2 und 3 genannt. Die unbehandelten tumortragenden Kontrolltiere erhielten nur Injektionen des DMSO/Kochsalz-Gemisches (0,02 ml/g).
- 30 Jeden Tag wurden die auftretenden Todesfälle aufgezeichnet. Innerhalb von 8 Tagen nach der Tumortransplantation auftretende Todesfälle wurden als Toxizitätstodesfälle aufgrund von Substanztoxizität definiert. Die ausgewerteten Parameter
- 35 waren im Falle von aszitischem Sarkom 180 die mittlere Überlebenszeit (MST) und die Erhöhung der Lebensdauer (ILS), wobei sich letztere aus der Beziehung der mittleren Über-

- 1 lebenszeit einer behandelten Gruppe zu der der entsprechen-
den Kontrollgruppe, ausgedrückt als Prozentsatz und sub-
trahiert mit 100%, errechnet. Der Stichtag zur Auswertung
des Experiments und zur Bestimmung der Zahl an überleben-
5 den (geheilten) Tieren war Tag 80. Im Falle von solidem
Sarkom 180 wurden die Tumoren am Tag 9 nach der Transplan-
tation entfernt und mit einer Genauigkeit von ± 1 mg gewo-
gen. Aus den Tumorgewichten der behandelten Tiere und Kon-
trolltiere wurden die T/C-Werte folgendermaßen errechnet:

$$10 \quad T/C (\%) = \frac{\text{mittleres Tumorgewicht einer Dosisgruppe} \times 100}{\text{mittleres Tumorgewicht der Kontrollgruppe}}$$

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

15 Tabelle 2

Aktivität gegenüber solidem Sarkom 180

| 20 | Test- verbindung | Dosis (mg/kg) | Toxizitäts- todes- fälle/ behandelte Tiere | Tumor- gewicht ^a (g) | T/C (%) |
|----|-------------------------|------------------|--|---------------------------------------|------------|
| 25 | Titanocen- dichlorid | 1 x 40 | -/5 | 1,31 \pm 0,24 | 111 |
| | | 1 x 50 | -/5 | 0,78 \pm 0,34 | 66 |
| | | 3 x 40 | -/5 | 0,75 \pm 0,32 | 58 |
| | | 3 x 50 | -/5 | 0,29 \pm 0,14 | 23 |
| 30 | Titanocen- dibromid | 1 x 50 | -/5 | 1,27 \pm 0,37 | 108 |
| | | 1 x 60 | -/5 | 1,21 \pm 0,37 | 94 |
| | | 3 x 50 | -/5 | 0,69 \pm 0,17 | 53 |
| | | 3 x 60 | 1/5 | 0,48 \pm 0,10 | 37 |
| 35 | Verbindung 3 | 1 x 80 | -/5 | 1,13 \pm 0,18 | 95 |
| | | 1 x 120 | -/5 | 0,87 \pm 0,41 | 73 |
| | | 3 x 60 | -/5 | 0,91 \pm 0,25 | 76 |
| | | 3 x 100 | -/5 | 0,63 \pm 0,14 | 53 |

1 Tabelle 2 (Fortsetzung)

| 5 | Test- verbindung | Dosis (mg/kg) | Toxizitäts- todes- fälle/ behandelte Tiere | Tumor- gewicht ^a (g) | T/C (%) |
|----|---------------------|------------------|--|---------------------------------------|------------|
| 10 | Verbindung | 1 x 220 | -/5 | 1,14 \pm 0,26 | 96 |
| | 4 | 1 x 320 | -/5 | 0,79 \pm 0,28 | 67 |
| | | 3 x 200 | -/5 | 1,26 \pm 0,30 | 106 |
| | | 3 x 300 | 1/5 | 0,44 \pm 0,14 | 37 |
| 15 | Verbindung | 1 x 60 | -/5 | 1,30 \pm 0,30 | 109 |
| | 1 | 1 x 100 | -/5 | 1,03 \pm 0,26 | 86 |
| | | 3 x 60 | -/5 | 0,47 \pm 0,12 | 39 |

(a) Angegeben sind Durchschnittswerte und Standard-
abweichungen

20

Tabelle 3Aktivität gegenüber aszitischem Sarkom 180

| 25 | Test- verbindung | Dosis (mg/kg) | Toxizitäts- todes- fälle/ behandelte Tiere | MST ^b (Tage) | ILS (%) | Überlebende Tiere/ behandelte Tiere |
|----|-------------------------|------------------|--|----------------------------|------------|--|
| 30 | Titanocen- dichlorid | 1 x 40 | -/6 | 27,3 (20-49) | 32 | -/6 |
| | | 1 x 40 | -/5 | 32,0 (18-80) | 81 | 1/5 |
| | | 1 x 50 | -/6 | 54,0 (25-80) | 161 | 3/6 |
| | | 1 x 50 | -/5 | 50,0 (25-80) | 184 | 2/5 |
| 35 | Titanocen- dibromid | 1 x 50 | -/5 | 28,4 (22-34) | 61 | -/5 |
| | | 1 x 60 | -/5 | 40,2 (20-80) | 128 | 1/5 |

1 Tabelle 3 (Fortsetzung)

| 5 | Test- verbindung | Dosis (mg/kg) | Toxizitäts- todes- fälle/ behandelte Tiere | MST ^b (Tage) | ILS (%) | Überlebende Tiere/ behandelte Tiere |
|----|---------------------|------------------|--|----------------------------|------------|--|
| | Verbindung | 1 x 80 | -/5 | 32,2 (15-80) | 95 | 1/5 |
| 10 | 3 | 1 x 120 | -/5 | 37,2 (21-80) | 125 | 1/5 |
| | Verbindung | 1 x 220 | -/5 | 17,2 (15-20) | 4 | -/5 |
| | 4 | 1 x 320 | -/5 | 32,4 (18-80) | 96 | 1/5 |
| | Verbindung | 1 x 60 | -/5 | 19,0 (15-25) | 15 | -/5 |
| 15 | 1 | 1 x 100 | -/5 | 39,4 (19-80) | 139 | 1/5 |

(b) angegeben sind die Mittelwerte der Überlebenszeit,
in Klammern der Bereich der Einzelwerte

20

Aktivität gegenüber B16-Melanom und Colon-38-Adenocarcinom

Das verwendete B16-Melanom und Colon-38-Carcinom wurden vom
25 NCI Liasion Office, Institut Jules Bordet, Brüssel, Belgien,
erhalten und als solide, subkutan wachsende Tumorklinien auf
männlichen C-57-BL/6J-Mäusen propagiert. Für die Testung
wurden die Tumoren auf weibliche B₆D₂F₁-Mäuse transplantiert.
Alle Tiere wurden unter Standardbedingungen (22-23°C, Lei-
30 tungswasser und Altromin-Futter ad libitum, 12 h Hell-Dunkel-
Rhythmus gehalten).

Für die Tumortransplantation am Tag 0 der Testreihe wurden
solide Tumoren aus Donormäusen entfernt, mit der Schere
35 zerkleinert und in kleine Teilchen überführt. Nach dem Sus-
pendieren im zweifachen Volumen Hank-Salzlösung wurden je-
weils 0,3 ml subkutan in den Achselbereich geimpft, so daß

- 1 einzelne solide Tumoren wuchsen.

Die Testverbindungen wurden entweder als Einzelinjektion am Tag 1 oder als 3fache Injektionen an den Tagen 1, 3 und
5 5 oder als 5fache Injektionen an den Tagen 1, 3, 5, 7 und 9 verabfolgt. Die angewandten Dosen und die Tierverteilung sind in Tabelle 4 genannt. Die in einer DMSO-Kochsalz-Mischung (1:9; V:V) gelösten oder suspendierten Substanzen wurden stets intraperitoneal injiziert. Die Konzentrationen
10 wurden so gewählt, daß jede Maus ein Gesamtvolumen von 0,4 bis 0,5 ml erhielt. Kontrolltiere erhielten nur eine einzelne, 3fache oder 5fache Injektion des DMSO-Kochsalz-Gemisches (0,5 ml/Tier) ohne Wirkstoffzugabe.

- 15 Die Anzahl der Todesfälle wurde täglich aufgezeichnet. Todesfälle, die innerhalb von 7 Tagen (einzelne Injektion), 11 Tagen (3fache Injektion) oder 15 Tagen (5fache Injektion) nach der Tumortransplantation auftraten, wurden als Toxizitätstodesfälle aufgrund der Substanztoxizität definiert.

20

Im Falle des B16-Melanoms wurden die Tumoren am Tag 10 nach 1facher und 3facher Injektion bzw. am Tag 15 nach 5facher Injektion entfernt und gewogen. Die Colon-38-Carcinoma wurden alle am Tag 15 der Versuchsreihe ausgewertet.

25

In der folgenden Tabelle 4 ist die Antitumoraktivität, ausgedrückt als T/C-Wert, angegeben.

30

35

1 Tabelle 4Aktivität gegenüber B16-Melanom und Colon-38-Adenocarcinom

| 5 | Test- verbindung | Dosis (mg/kg) | T/C (%) | |
|----|-------------------------|------------------|-----------------|-----------------------|
| | | | B16- Melanom | Colon-38- Carcinom |
| 10 | Titanocen- dichlorid | 1 x 50 | 61 | 41 |
| | | 3 x 40 | 69 | 28 |
| | | 3 x 50 | 37 | - |
| 15 | Titanocen- dibromid | 1 x 60 | 42 | 36 |
| | | 3 x 50 | 48 | 51 |
| | | 3 x 60 | 44 | - |
| 20 | Verbindung 1 | 1 x 100 | 80 | 61 |
| | | 3 x 60 | 36 | 38 |
| 25 | Verbindung 3 | 1 x 120 | 89 | 72 |
| | | 3 x 100 | 50 | 50 |
| 30 | Verbindung 4 | 1 x 320 | 85 | 48 |
| | | 3 x 300 | 41 | - |

25

Aktivität gegenüber heterotransplantierten Human-Tumoren

Es wurde dieselbe Testmethodik wie bei der Testung gegenüber B16-Melanom und Colon-38-Carcinom angewandt. Die Testver-

30 bindungen wurden in äquivalenten und äquitoxischen Dosen, unterteilt in 5 Injektionen, verabfolgt. Hierbei erfolgte die erste Injektion beim Mammacarcinom am Tag 8, bei den Adenocarcinoma des Rektums und der Lunge am Tag 10 und beim kleinzelligen Lungencarcinom am Tag 26 nach der Tumortrans-

35 plantation. Die T/C-Werte wurden 3 Tage nach der letzten Substanzinjektion bestimmt, d.h. am Tag 23 beim Mammacar-

- 1 cinom, am Tag 25 bei den Adenocarcinoma des Rektums und der Lunge und am Tag 41 beim kleinzelligen Lungencarcinom.

Es wurden die in Tabelle 5 genannten Ergebnisse erhalten.

5

Tabelle 5

Aktivität gegenüber einigen heterotransplantierten Human-Tumoren

| Test- verbindung | Dosis (mg/kg) | T/C (%) (bezogen auf das mittlere relative Tumolvolumen) | | | |
|----------------------------|------------------|--|-------------------------------|---|--------------------|
| | | Rektum- Adeno- carcinom | Lungen- Adeno- carcinom | Klein- zelliges Lungen- carcinom | Mamma- carcinom |
| 15 Titanocen- dichlorid | 5 x 15 | 38 | 35 | 110 | 49 |
| Titanocen- dibromid | 5 x 20 | 48 | 53 | 96 | 44 |
| 20 Verbindung 1 | 5 x 50 | 59 | 49 | 83 | 49 |
| Verbindung 3 | 5 x 30 | 89 | 35 | 65 | 40 |

25

Die bei der Testung an den Adenocarcinoma der Lunge und des Rektums erzielten Ergebnisse sind graphisch in den Fig. 6 und 7 dargestellt.

- 30 Zur Krebsbekämpfung können die erfindungsgemäßen Titanocen-Komplexe als solche oder als Arzneimittel eingesetzt werden, die mindestens einen Titanocen-Komplex der allgemeinen Formel I neben pharmazeutisch verträglichen Träger-, Verdünnungs- und/oder Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeu-
- 35 tische Zubereitung der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise in Form von Einheitsdosen, die auf die jeweilige Applikationsart abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann z.B. eine Tablette,

- 1 eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine abgemessene Volumen-
menge eines Pulvers, eines Granulats oder eine Lösung oder
Suspension sein. Unter "Einheitsdosis" wird eine physika-
lisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle
5 Menge des Wirkstoffes in Mischung mit einem geeigneten
pharmazeutischen Träger-, Verdünnungs- und/oder Hilfsstoff
enthält. Dabei wird die Wirkstoffmenge so gewählt, daß
eine oder mehrere Einheiten üblicherweise für eine einzelne
therapeutische Verabreichung ausreichen. Die Einheitsdosis
10 kann auch unterteilbar sein, z.B. in Form von gekerbten
Tabletten, wenn für eine einzelne therapeutische Verabrei-
chung nur ein Bruchteil, z.B. eine Hälfte oder ein Viertel,
der unterteilbaren Einheit benötigt wird. Die Arzneimittel
der Erfindung enthalten, wenn sie in Einheitsdosis vorliegen,
15 1 bis 10 000 mg, vorzugsweise 5 bis 7 500 mg, Wirkstoff.

- Die Arzneimittel der Erfindung werden vorzugsweise oral,
rectal oder parenteral, z.B. intravenös, subcutan, intra-
muskulär, intrapleural, intraperitoneal, intrafokal oder
20 perifokal, angewandt. Die therapeutische Verabreichung
kann mittels Infusion kontinuierlich über mehrere Stunden
oder durch ein- bis mehrmalige Einzelgaben oder Einzelinjek-
tionen erfolgen. Die Verabreichungsfolge und die verabreich-
te Dosis können in Abhängigkeit von Natur und Stadium
25 der Erkrankung sowie abhängig vom Behandlungsregime, insbe-
sondere von Anzahl und Dosierungshöhe verabreichter Kombina-
tionspräparate, stark variieren. Beispielsweise kann eine
Anfangsbehandlung mit täglich 200 bis 800 mg i.v. oder
mit Einzeldosen, z.B. 10 bis 40 mg/kg i.v., in entsprechenden
30 Intervallen und eine darauffolgende Dauerbehandlung mit
1 bis 4 Tabletten zu je 50 mg Wirkstoff erfolgen.

- Die Arzneimittel bestehen in der Regel aus den erfindungs-
gemäßen Wirkstoffen und nicht-toxischen, pharmazeutisch
35 annehmbaren Arzneimittelträgern, die als Zumischung in
fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungs-
mittel, z.B. in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzuges,

- 1 eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den Wirkstoff in Anwendung kommen. Der Träger kann hierbei z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, Süßungsmittel, Geschmacks-
5 mittel, Farbstoff oder Konservierungsmittel dienen.

Für die orale Verabreichung eignen sich z.B. Tabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emul-
10 sionen, Lösungen und Sirupe.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Lactose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, wie Maisstärke oder
15 Alginate; Bindemittel, wie Stärke, Gelatine oder Akazien-gummi; und Gleitmittel, wie Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talcum oder Siliconöl, enthalten. Gegebenenfalls sind die Tabletten mit einem Überzug versehen, der auch so beschaffen sein kann, daß er eine verzögerte Auflösung und
20 Resorption des Arzneimittels im Gastrointestinaltrakt und damit z.B. eine bessere Verträglichkeit oder eine längere Wirkungsdauer bewirkt.

Gelatinekapseln können den Wirkstoff im Gemisch mit einem
25 festen (z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin) oder öligen (z.B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl) Verdünnungsmittel enthalten.

Als Suspendiermittel eignen sich z.B. Natriumcarboxymethyl-cellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natrium-
30 alginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akazien-gummi; als Dispergier- und Benetzungsmittel z.B. Polyoxy-ethylenstearat, Heptadecaethylenoxycetanol, Polyoxyethylen-sorbitmonooleat, Polyoxyethylenorbitanmonooleat oder Lecithin; als Konservierungsmittel z.B. Methyl- oder Propyl-
35 hydroxybenzoat; als Geschmacks- und Süßungsmittel z.B. Saccharose, Lactose, Dextrose oder Invertzuckersirup.

1 Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuß-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl sowie Verdickungsmittel, wie Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, Süßungsmittel, Geschmacksmittel und/oder Antioxidantien enthalten.

5

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate enthalten den Wirkstoff im Gemisch mit Dispergier-, Benetzung- und Suspendiermitteln, z.B. den vorstehend genannten Substanzen und/oder Dimethylsulfoxid, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und/oder Farbstoffen.

10

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuß- oder Paraffinöl neben Emulgatoren, wie Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat oder Polyoxyethylensorbitanmono-

15

Zur rectalen Anwendung eignen sich Suppositorien, die mit Hilfe von bei Rektaltemperatur schmelzenden Bindemitteln hergestellt werden, z.B. Kakaobutter oder Polyethylenglykolen.

20

Parenteral können die Arzneimittel als sterile isotonische Kochsalzlösungen oder sonstige Lösungen angewandt werden.

Um eine gleichmäßige Lösung bzw. Suspendierung zu erzielen, kann ein Lösungsvermittler, wie Dimethylsulfoxid, zugesetzt werden, jedoch ist dies meist nicht erforderlich.

25

In allen Darreichungsformen können die Arzneimittel der Erfindung außerdem Puffersubstanzen enthalten, z.B. Natriumhydrogencarbonat oder Tris(hydroxymethyl)aminomethan. Neben den erfindungsgemäßen Titanocen-Komplexen können die Arzneimittel einen oder mehrere andere pharmakologisch aktive Bestandteile aus anderen cytostatisch wirksamen Arzneimittelgruppen enthalten, z.B. Alkylantien, Antimeta-

35

1 boliten sowie cytostatische Alkaloide, Antibiotika, Enzyme
und Schwermetallverbindungen. Ferner können die Arzneimit-
tel gegebenenfalls immunsuppressiv wirksame Substanzen
und Vitamine enthalten. Die genannten Zusatzstoffe können
5 auch in gesonderten pharmazeutischen Zubereitungen als
Kombinationspräparate zu den erfindungsgemäßen Wirkstoffen
gegeben werden.

Der Wirkstoffgehalt der Arzneimittel beträgt gewöhnlich
10 0,01 bis 95 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,1 bis 85 Ge-
wichtsprozent, bezogen auf das fertige Arzneimittel.

15

20

25

30

35

1 P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Titanocen-Komplexe der allgemeinen Formel I

5



10

in der A die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,
 wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,
 R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und
 Y ein Halogenid ist, oder die Gruppe $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ bedeu-
 tet, wobei R' die Gruppe $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CHCl}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ist und n den
 Wert 0, 1, 2, 3 oder 4 hat, und
 B ein Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist;

zur Verwendung als Arzneistoffe.

20

2. Titanocen-Komplexe der allgemeinen Formel I



25

in der A die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,
 wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,
 R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und
 Y ein Halogenid ist, und B ein Halogenid ist oder
 wie der Rest A definiert ist.

30

3. Titanocen-Komplexe nach Anspruch 7, ausgewählt unter:
 Bis(p-aminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
 titan(IV)-dihydrochlorid
 p-Aminothiophenolato-chloro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
 titan(IV)-hydrochlorid

35

1 Bis(p-methylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrojodid

Bis(p-ethylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrojodid

5 Bis(m-diethylaminophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrobromid

und

o-Isopropylaminothiophenolato-jodo-bis(η^5 -cyclopenta-
dienyl)titan(IV)-hydrojodid.

10

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine wirk-
same Menge mindestens eines Titanocen-Komplexes der
allgemeinen Formel I

15



20

in der A die Gruppe $-X-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,
wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,
R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und
Y ein Halogenid ist, oder die Gruppe $-O-CO-R'$ bedeu-
tet, wobei R' die Gruppe $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-CHCl_2$,
 $-CH_2Cl$, $-CH=CH-COOH$ oder $-(CH_2)_nCOOH$ ist und n den
25 Wert 0, 1, 2, 3 oder 4 hat, und
B ein Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist;

25

und übliche Träger- oder Hilfsstoffe.

30

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen
Titanocen-Komplex ausgewählt unter

Bis(p-aminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrochlorid

35

p-Aminothiophenolato-chloro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-hydrochlorid

Bis(p-methylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrojodid

- 1 Bis(p-ethylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrojodid
Bis(m-diethylaminophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrobromid
5 und
o-Isopropylaminothiophenolato-jodo-bis(η^5 -cyclopenta-
dienyl)titan(IV)-hydrojodid
enthält.

- 10 6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen
Titanocen-Komplex ausgewählt unter
Bis(hydrogenmaleinato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
15 Bis(trichloracetato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
und
Trifluoracetato-fluoro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
enthält.

- 20 7. Verwendung eines Titanocen-Komplexes der allgemeinen
Formel I



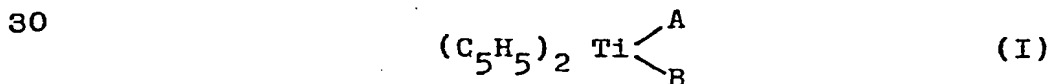
25

- in der A die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,
wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,
R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und
30 Y ein Halogenid ist, oder die Gruppe $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ bedeu-
tet, wobei R' die Gruppe $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CHCl}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ist und n den
Wert 0, 1, 2, 3 oder 4 hat, und
B ein Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist;
35 zur Herstellung eines cytostatisch wirksamen
Arzneimittels.

- 1 8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man einen Titanocen-Komplex ausgewählt unter
Bis(p-aminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrochlorid
5 p-Aminothiophenolato-chloro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-hydrochlorid
Bis(p-methylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrojodid
Bis(p-ethylaminothiophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
10 titan(IV)-dihydrojodid
Bis(m-diethylaminophenolato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)-
titan(IV)-dihydrobromid
und
o-Isopropylaminothiophenolato-jodo-bis(η^5 -cyclopenta-
15 dienyl)titan(IV)-hydrojodid
verwendet.

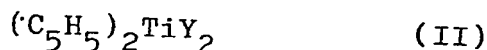
9. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man einen Titanocen-Komplex ausgewählt unter
20 Bis(hydrogenmaleinato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
Bis(trichloracetato)bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
und
Trifluoracetato-fluoro-bis(η^5 -cyclopentadienyl)titan(IV)
25 verwendet.

10. Verfahren zur Herstellung von Titanocen-Komplexen der
allgemeinen Formel I



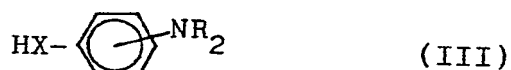
- 35 in der A die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NR}_3^+\text{Y}^-$ bedeutet,
wobei X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,
R Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe

1 bedeutet und Y ein Halogenid ist, und B ein
 Halogenid ist oder wie der Rest A definiert ist,
 dadurch g e k e n n z e i c h n e t , daß man
 5 ein Titanocen-dihalogenid der allgemeinen Formel II



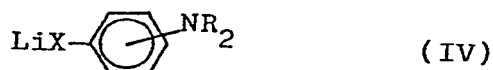
in der Y die vorstehende Bedeutung hat,

10 (a) mit einer Aminophenol- oder Aminothiophenol-
 Verbindung der allgemeinen Formel III

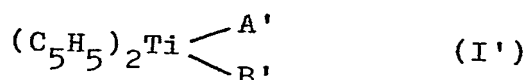


15 in der X und R die vorstehende Bedeutung haben
 zu einem Titanocen-Komplex der allgemeinen
 Formel I umgesetzt oder

(b) mit einem Lithium-aminophenolat oder
 20 -aminothiophenolat der allgemeinen Formel IV



25 in der X und R die vorstehende Bedeutung haben,
 zu einem Titanocen-Komplex der allgemeinen
 Formel I'



30 in der A' die Gruppe $-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NR}_2$ bedeutet und
 B' ein Halogenid ist oder wie der Rest A'
 definiert ist, umgesetzt

und den erhaltenen Titanocen-Komplex der allgemei-
 35 nen Formel I' durch Umsetzen mit einer Halogen-
 verbindung der allgemeinen Formel V



1 in der R und Y die vorstehende Bedeutung haben,
in einen Titanocen-Komplex der allgemeinen
Formel I überführt.

5

10

15

20

25

30

35

IN - VIVO - BEHANDLUNG VON EHRLICH - ASZITES - TUMOR

FIG. 1

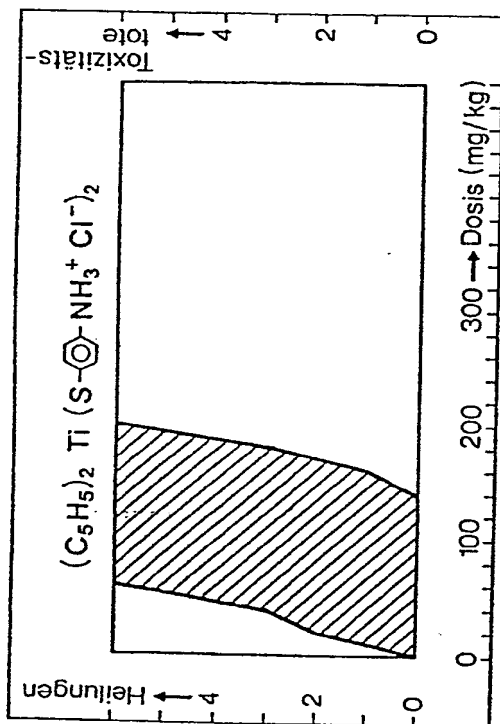


FIG. 2

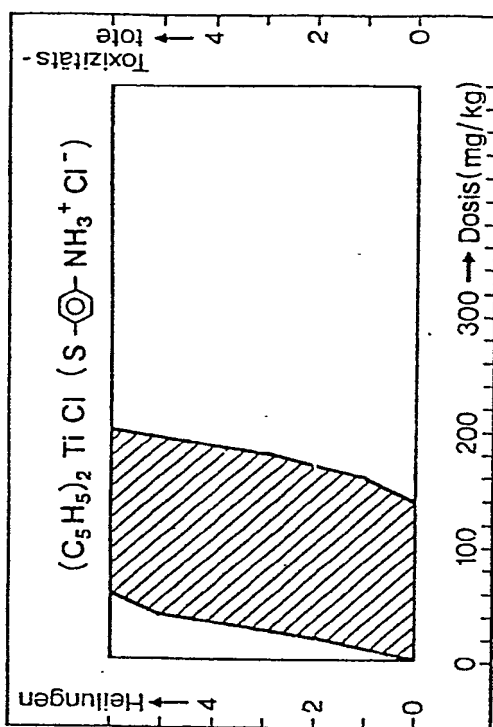


FIG. 3

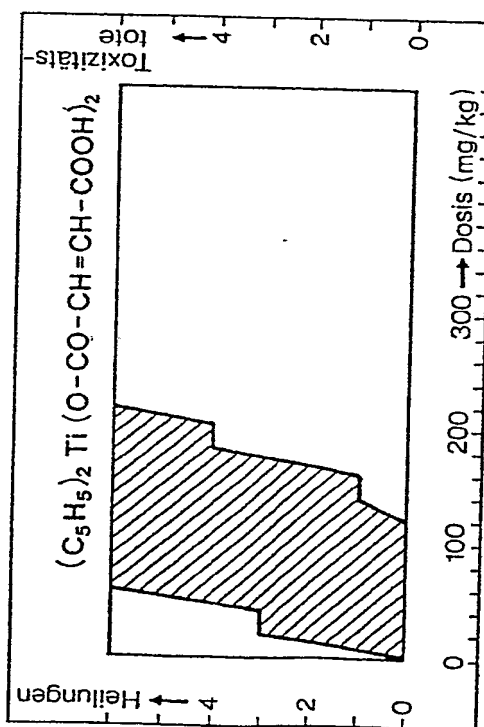
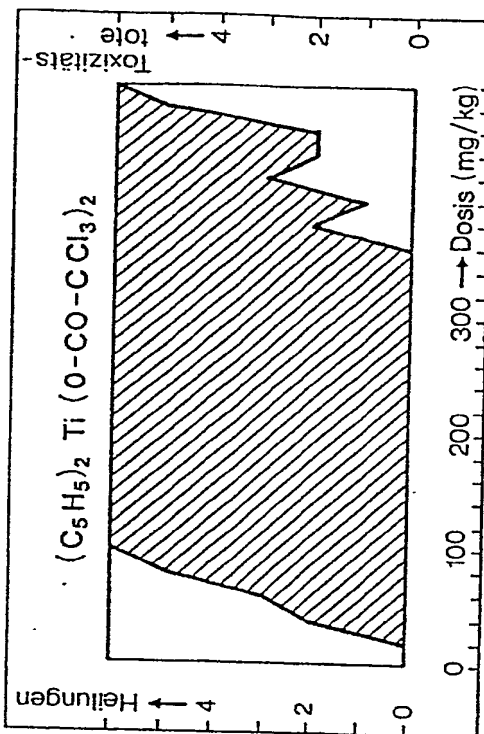
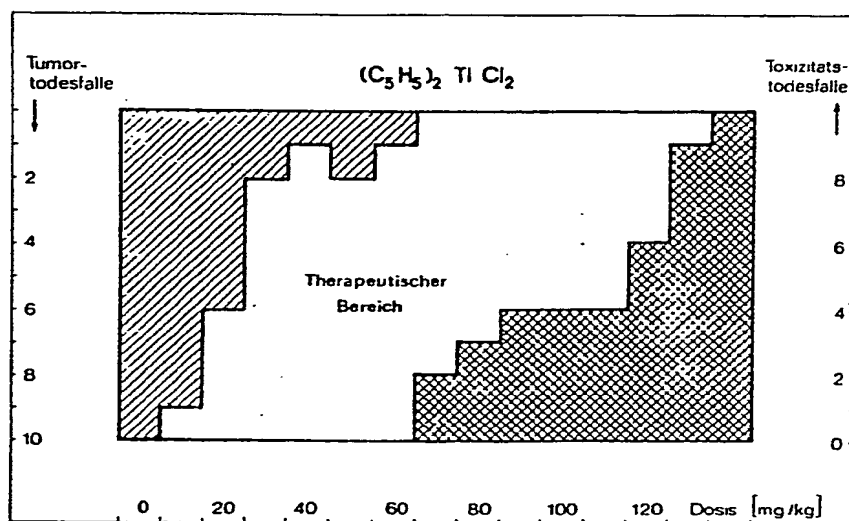


FIG. 4



2/4

FIG. 5



Human-Adenocarcinom der Lunge

3/4

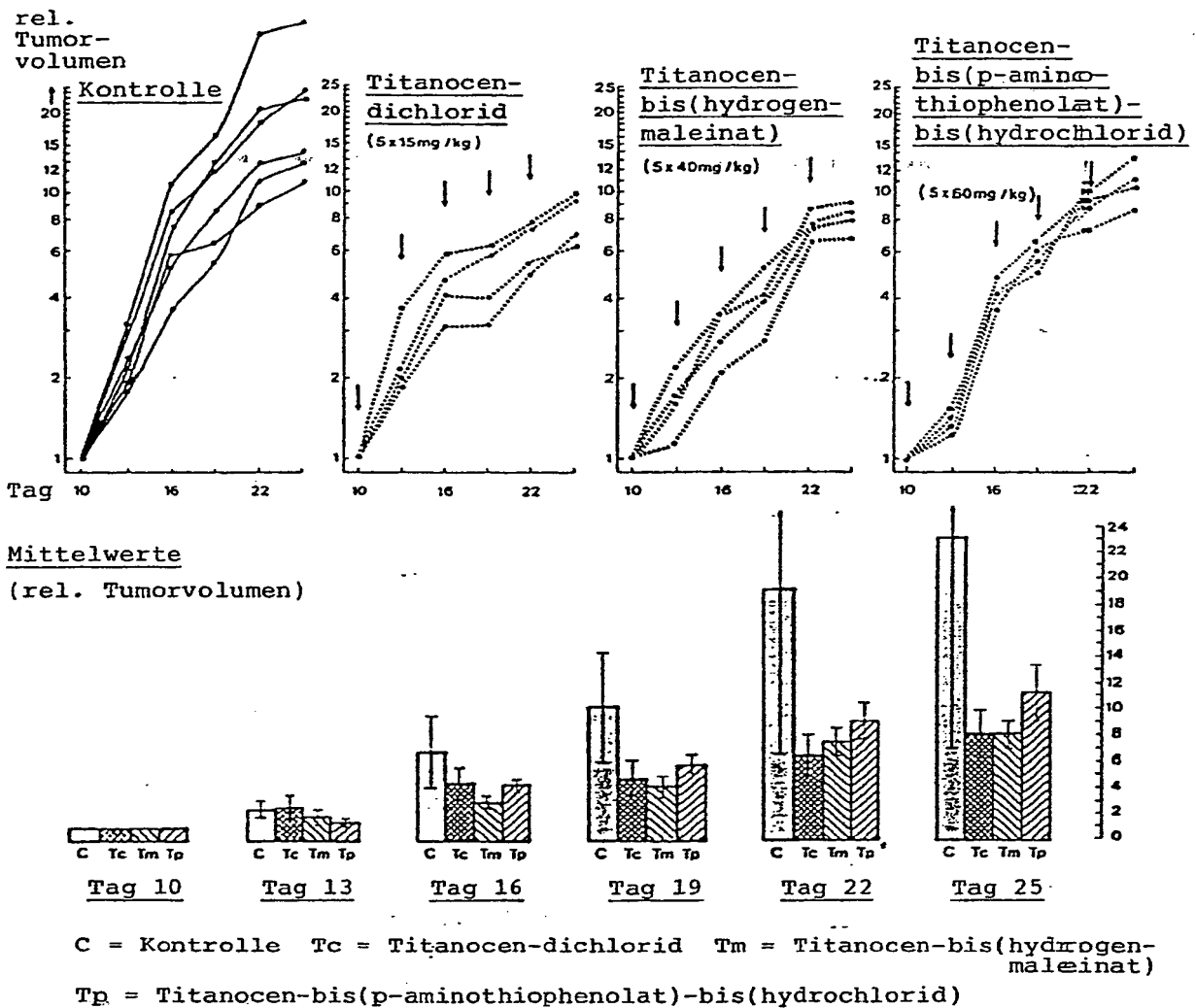


FIG. 6

4/4

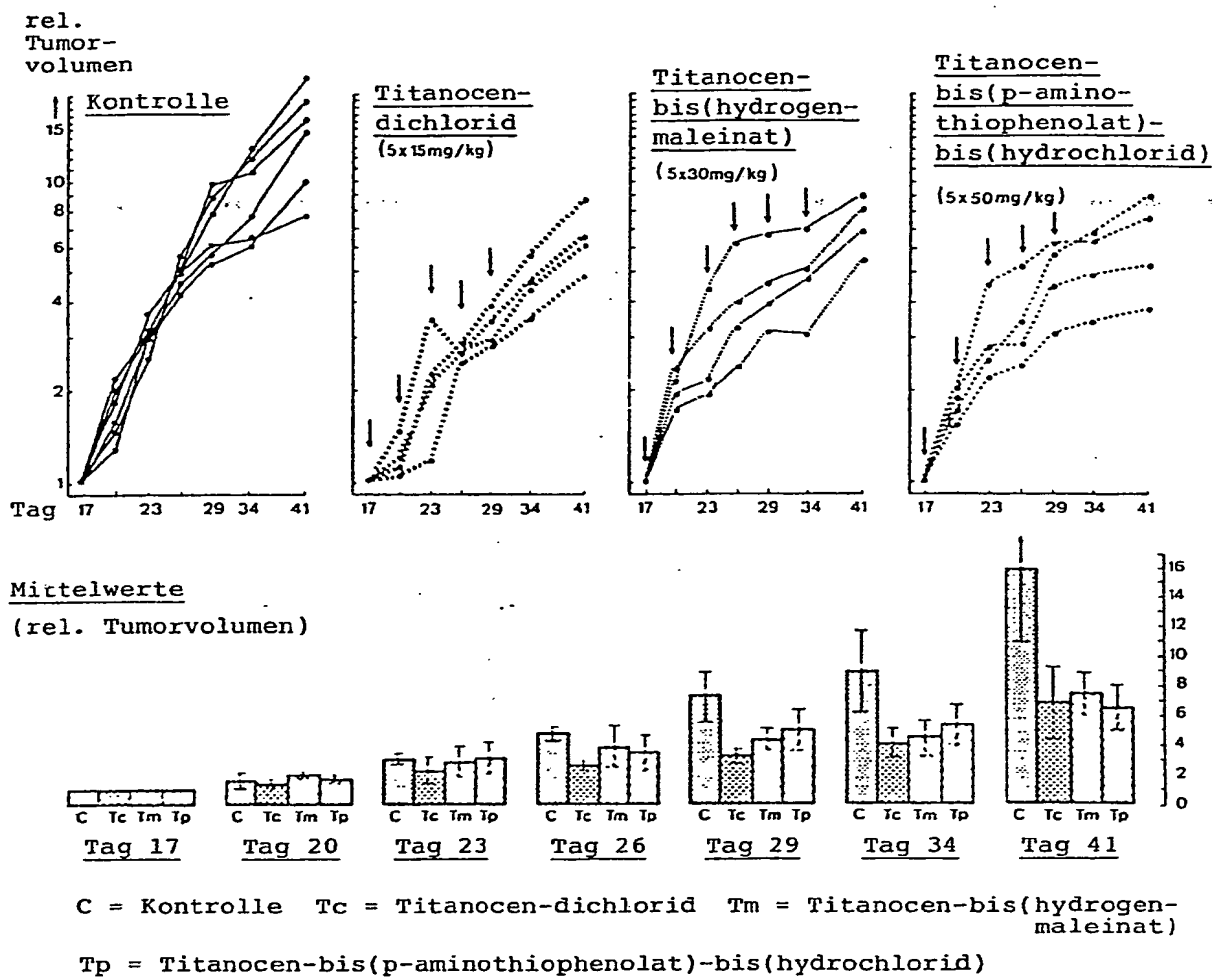


FIG. 7.

THIS PAGE BLANK (USPTO)